

## ERATO「高柳オステオネットワーク」プロジェクト 追跡評価報告書

### 1. 研究成果の発展状況や活用状況

本プロジェクトは、「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出」という戦略目標の下、「骨免疫学（オステオイムノロジー）」の提示者である高柳広研究総括によって運営された。本プロジェクトは、「骨」を司令塔とする全身性の制御を「オステオネットワーク」と呼称し、その解明を通じて、新たな視点で脊椎動物の生体高次機能の制御システムを理解するとともに、疾患治療法の開発に結びつく有用な知見を得ることを目的としており、高度な遺伝子改変マウス作製技術、プロテオーム解析技術、トランスクリプトーム技術等を駆使して、研究期間中に多くの卓越した研究成果を生み出した。また、研究総括は日本骨免疫学会を設立し、初代理事長に就任している。グループリーダーや共同研究者は教授等の重要ポストに就いている。

本プロジェクト終了後も引き続き、研究総括は科研費特別推進研究、AMED-CRESTをはじめとする複数のプロジェクトに採択された。また、グループリーダーや共同研究者は、さがけ1件、AMED-PRIME3件、AMED-CREST1件をはじめ、複数の研究助成プロジェクトの研究代表者として採択された。それぞれ本プロジェクトで培った基盤の上に、これらの研究資金を得て、研究総括や各グループリーダーを中心とした活発な研究活動が続けられた。

特に、エストロゲンの Sema3A を介する骨への作用、がんの骨転移における可溶性 RANK リガンド (RANKL) の役割、口腔細菌感染防御における T 細胞の役割、炎症性サイトカイン産生 T 細胞の誘導に関わる分子、腸管免疫に関与する M 細胞の誘導における RANKL の役割、を見だし、明らかにした。また、エピジェネティックな制御による T 細胞の分化・維持機構を解明するとともに、クロマチン制御因子 Chd4 による自己抗原発現を制御する機構や、胸腺の線維芽細胞も T 細胞の選択に関わる自己抗原を提示する機構を明らかにした。これらの研究成果は、中枢免疫寛容誘導のメカニズムの理解を大きく進展させることに貢献した。さらに、これらの研究成果を元に、骨粗鬆症、関節リウマチ、癌骨転移、多発性硬化症をはじめとする自己免疫疾患の病態解明、治療ターゲット（標的分子）の探索、創薬研究を行った。しかし、これらの一部は、オステオネットワークプロジェクトの延長というよりは、むしろ、スピリアウトしたものという見方をすることもでき、今後、研究総括の研究全体のなかでの確固とした位置づけが必要になるかもしれない、免疫学研究の方向性については、さらに議論を深める必要があると考える。

上記の研究成果は、いずれも優れた研究水準に到達しており、国際的なトップジャーナルに掲載されている。また、本プロジェクトにより提唱された「オステオネットワーク」という概念は、多方面に大きなインパクトを与え、国際的にも高く評価されている。

また、本プロジェクトの成果は、今後のさまざまな臨床応用への展開により、関節リウ

マチ等の制御困難な難病や骨粗鬆症等の骨減少性疾患に対する治療法開発、健康寿命の延伸等、社会的・経済的にも大きな波及効果が期待される。また、本プロジェクトの中で作製された種々の遺伝子改変マウス等の研究資源としての提供や、従前は困難であった骨細胞単離培養法の開発等、関連分野全体への技術的貢献も極めて大きい。

論文については、本プロジェクトの成果論文が 80 報、発展論文は 36 報におよび、Top 1%以内の論文もそのうち 6 報発表されている。なかでも、①RANKL を介した骨細胞による骨恒常性維持、②セマフォリン 3A、4D による骨保護作用は、極めて優れた研究で、発表後の波及効果も大きいと考える。プロジェクト終了後も、オステオカインの研究は、順調に展開している。骨形成に関して、歯の移動やメカニカルストレスに関する研究は、骨生物学の新しい方向性を示すものとして評価される。ことに、骨リモデリングに関するシミュレーション実験の発展は大いに期待される場所である。

特許出願は、プロジェクト期間中に国内 1 件(海外 2 件)であったのに対し、研究終了後は、出願実績はないが、プロジェクト期間中の出願のうち国内 1 件(海外 1 件)が登録されている。また、1 件は米国ベンチャーとライセンス契約が締結されている。

研究総括の受賞は、プロジェクト期間中に IBMS-BONE(国際骨代謝学会)の Herbert A. Fleisch Award を、プロジェクト終了後に日本免疫学会賞、日本医師会医学賞、上原賞、日本学士院賞を受賞する等、期間中 1 件、プロジェクト終了後 4 件であった。グループリーダーや研究員のプロジェクト終了後の受賞も計 17 件あった。招待講演に関しては、プロジェクト終了後 2020 年 7 月までに国際学会 32 件、国内学会 164 件、合計 196 件が行われた。研究成果に関する報道もプロジェクト終了後 66 件に上っている。

このように、本プロジェクトは、プロジェクト期間中およびその後の展開研究において、顕著な研究成果を挙げ、科学的・技術的にも社会的・経済的にも波及効果を生み出していることから、追跡評価において高く評価できる。

## 2. 研究成果から生み出された科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果

### (1) 研究成果の科学的・技術的観点からの貢献

研究総括は「骨免疫学」研究領域において確固たる地位を確立し、さらに、本プロジェクトを通じて各グループリーダーとともに、骨免疫学が包含する領域をより広く捉え、これまで身体を支え運動を可能とするための枠組みに過ぎないと認識されていた「骨」を生体恒常性維持における司令塔と位置付ける「オステオネットワーク」という新たな概念を構築して、研究の新たな潮流を創出し、複雑な骨—他臓器間コミュニケーションの包括的理解をめざした。プロジェクト終了後にも骨と免疫系との緊密な連関、さらには骨と骨髄環境および他臓器との相互作用に関する研究の深化により、骨と他臓器のネットワークが紐解かれつつあり、この新たな研究領域の確立とともに今も発展し続けている。

プロジェクト期間中、およびプロジェクト終了後に出版された論文の多くはトップジャーナルにて出版されており、また、その論文数は極めて多い。また、海外での受賞、国際学会での招待講演、並びに論文の引用頻度の高さからも国際的に注目されていることが伺える。なかでも、①RANKLを介した骨細胞による骨恒常性維持、②セマフォリン 3A、4Dによる骨保護作用は、極めて優れた研究であり、発表後の波及効果も大きいと考える。オステオカインの研究も、順調に展開している。骨形成に関して、歯の移動やメカニカルストレスに関する研究は、骨生物学の新しい方向性を示すものとして評価される。ことに、骨リモデリングに関するシミュレーション実験の発展は大いに期待されることである。

一方、免疫学研究も、自己免疫性関節炎における免疫細胞の転換の発見をもとに、大きな展開を見せている。RANKLやIL-17を主とするシグナル伝達研究は、十分な成果を生んでいるといえる。これらは、オステオネットワークプロジェクトの延長というよりは、むしろ、スピンアウトしたもので、今後、研究総括の研究全体のなかでの確固とした位置づけが必要になるかもしれない。このことは、T細胞におけるアルギニンメチル基転移酵素PRMT5の生理的機能、CD8T細胞レパトア形成とシェーグレン症候群発症リスクとの関係、クロマチン抑制因子Chd4による免疫疾患発症防止等の研究についてもいえることで、免疫学研究の方向性については、さらに議論を深める必要があると考える。

また、これらの研究成果のみならず、種々の遺伝子改変マウス等の有用な研究資源の提供、骨細胞単離培養法の開発等の技術的貢献も、関連分野の推進に資するところが大きい。これらのことより、研究成果が国際的に高い水準にあることは明らかである。

本プロジェクト期間中の研究は骨と免疫系に比較的限定されていたが、その後の展開研究においては大きな広がりを示し、「オステオネットワーク」研究は、前述のように、新領域として充実しつつある。解析対象とされた分子群の多彩な機能からも、本プロジェクトの研究成果は、関連する多様な研究領域の発展に寄与することが期待できる。

ただし、望むらくは、これらの成果をもとに、オステオネットワークに関して、シグナル伝達研究からもう一段進んだ骨生物学の概念・モデルを提唱し、国際的な評価を得てほしい。

そのためには、Nature Rev. Immunology(2019)<sup>1</sup>のような総説の発表、さらには、国際骨代謝学会でのリーダーシップを通して、日本および世界における当該領域の発展に寄与していただきたい。

2020年より、コロナ下にあつてOn siteの国際交流は難しくなっているが、本プロジェクトで形成されたネットワークを通して、より活発な国際交流が望まれる。

---

<sup>1</sup> Masayuki Tsukasaki & Hiroshi Takayanagi (2019) Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease Nature Reviews. Immunology volume 19, pages626-642, <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0178-8>

## (2) 研究成果の社会的・経済的観点からの貢献

本プロジェクトは、骨生物学の基礎的研究であるが、研究総括らは常に医療におけるニーズを把握した上で解決すべき具体的な課題を設定し、医薬創製の標的となり得る分子を選択して研究を進め、その先進的な成果は、以下に例示するように、骨粗鬆症・関節リウマチ等の疾患克服に有効であると考えられる。

日本は高齢化が進行し、加齢に伴って増加する骨粗しょう症、関節リウマチの予防や治療は非常に重要な医学的な課題の一つである。日本における骨粗しょう症患者は推計 1,280 万人(うち女性 980 万人)で、増加している。また、関節リウマチの患者数は 60~100 万人と推定されている。骨粗しょう症と関節リウマチは、骨に深刻なダメージを与える代表的な疾患であり、その新規治療法の開発が望まれている。本プロジェクトはこの社会背景を意識し、常にその成果をこれら疾患の病態解明、骨量制御作用を有する新たなオステオカイン Sema4D および Sema3A、破骨細胞活性化作用を有するチロシンキナーゼ Btk 等の治療ターゲット(標的分子)の探索成果を、創薬に生かし、貢献した。

これらの点に加え、本プロジェクトの研究成果として発表された論文が多数引用されていること、および日本骨免疫学会設立等骨関連の社会貢献活動等を踏まえると、社会的な波及効果は極めて高い。しかし、すぐれた研究発表が相次いでいる一方で、特許申請が少ないのが気になる点である。これは、おそらく、上記疾患への薬物介入はすでに飽和状態にあることによるのかもしれない。しかし、臨床の場は多様であり、多くの機会もあることから、臨床医や製薬企業との定期的な研究打ち合わせが必要と思われる。また、疾患対策だけでなく、高齢社会における健康維持という視点での検討も必要である。本プロジェクトの研究成果が社会実装されることを期待したい。

このように、本プロジェクト期間中および終了後の展開研究により、多くの創薬ターゲットが同定され、臨床応用へ向けた開発が進められており、社会的・経済的観点からも、波及効果をもたらしている。

## (3) その他の特記すべき波及効果

ヒトが属する脊椎動物を特徴付けるものは、文字通りには脊椎・骨格の存在である。その中心的な組織である骨が生物の進化の過程でどのように作られてきたかを研究することは、生命現象の本質的な理解に結びつき、今後の研究の正しい方向を示すことに役立つと考える。先行した骨免疫学と本プロジェクトおよびその後の研究で明らかになってきた知見を元に、研究総括らは、脊椎動物が海から陸へと進出した際に、海水から供給されていたカルシウムを体内に蓄え、陸上で体を支え運動するために骨格系が発達したのと同時に、紫外線から造血部位を保護しつつ、陸上病原体に対抗するために造血系・免疫系が骨髄中で高度に発達したことにより、骨と免疫は進化的に結びついた可能性を提唱している。ヒト

の体の成り立ちの必然性、骨と免疫系、更には全身他臓器との相互作用の必然性を進化の観点から理解することで、我々の体の恒常性を保つしくみ、病気におけるその破綻が合理的に理解できる可能性がある。環境への適合、進化の学問領域と結びつく波及効果が期待できる。

このように、本プロジェクトでは、骨生物学・免疫学のかなりの分野をカバーしており、このうち骨生物学を、生命の進化の視点でとらえるには、進化研究者とのより密な共同研究があるべきと考えられ、今後、メカノバイオロジー、工学的な分野との融合には、大きな期待がもてる。

骨生物学以外の新しい分野間の融合として、研究総括らは、骨を中心とした生体のバランス維持機構を解明することで、骨疾患のみならず、がん骨転移、関節リウマチ、あるいは多発性硬化症等の疾患との融合に積極的に取り組み、成果を創出している。また、リンパ腫（血液がん）治療薬（Btk 阻害薬）の骨粗鬆症治療への転用等、分野を越えた取り組みも成されている。

また、本プロジェクトによる骨免疫学分野研究の飛躍的な発展により、プロジェクト期間中の 2014 年に日本骨免疫学会が発足し、研究総括は初代理事長に就任した。さらに、研究総括が日本免疫学会賞、日本医師会医学賞、上原賞、日本学士院賞等を受賞したことから、本プロジェクトの成果は多分野に大きなインパクトを持って広く認識され、骨免疫学・オステオネットワーク研究が、研究分野や基礎・臨床・企業の境界を越えて今後発展する潮流を形成したといえる。研究総括に加え、本プロジェクトに参画した多くの研究者が、プロジェクトの内容を足掛かりとした発展あるいは応用研究に着手し、プロジェクト終了後の受賞も計 17 件を数え、骨免疫学・オステオネットワーク研究や関連分野の研究を牽引する人材となっていることから、研究成果ばかりでなく、研究者の育成およびキャリアアップの面でも成果を残している。

以上により研究成果の発展や活用が認められ、科学的・技術的あるいは社会的・経済的な波及効果が生み出されている。

以上