



## 高柳 広

たかやなぎ・ひろし  
 東京大学大学院医学系研究科  
 免疫学講座 教授

1965年生まれ。東京大学医学部卒業、同大学付属病院整形外科等での臨床医の後、同大学大学院医学系研究科博士課程修了。医学博士。同大学医学部助手、東京医科歯科大学教授などを経て、2012年から現職。免疫系による骨代謝制御の研究に従事し、「骨免疫学」分野を開拓。09年からJST ERATO高柳オステオネットワークプロジェクト研究総括。

特集

1

骨を中心とした全身の制御メカニズムを解明する

# 骨と免疫の 新しい夜明け

「骨」と「免疫」、別々の機構で制御されているような印象を受ける体の大切な機能が、実は密接な関係を持っている——この10年で切り開かれた「骨免疫学」分野の研究により、骨と全身のかかわりが明かされ始めた。

### 骨は破壊と形成を繰り返す、代謝が活発な組織

「骨」は体を支える、柱の役割をしている。体の成長と共に骨も大きく、強くなり、骨折しても再生する。普段あまり意識することはないかもしれないが、骨は活発な新陳代謝を繰り返して、約10年から20年で新しく生まれ変わる組織なのだ。そして、このバランスが崩れることで、骨粗鬆症や関節リウマチなどの骨の疾患が起こる。

骨の代謝で起こる破壊と形成のプロセスは

「骨リモデリング」と呼ばれる。まず骨の表面にある破骨細胞が古くなった骨を溶かし（骨吸収）、その後に骨の表面の骨芽細胞が溶かした部位に新しい骨をつくる（骨形成）。つまり、健康な状態で骨が新陳代謝するには、破骨細胞と骨芽細胞がバランスよく働くことが必要だ。

「これまでも破骨細胞を抑制する因子、骨芽細胞を促進する因子はいくつか発見されています。ただ、一つの因子で両方を制御しているものは、これまで見つかっていませんでした」と話すのは、「骨免疫学」という新しい研

究分野の世界的なトップランナー、東京大学大学院医学系研究科教授の高柳広さん。骨芽細胞を活性化し、かつ破骨細胞の働きを抑制するという二つの働きを兼ね備えるタンパク質の存在を突き止めた。

### 一つで二通りの働きをする因子を発見

もともと人体は、骨吸収に応じた量の骨を形成する「骨吸収と骨形成の共役（カップリング）機構」という制御メカニズムを持つ

ている。そのため、骨粗鬆症の治療で使われる“骨の吸収を抑える”薬は、同時に“骨の形成まで抑制”してしまうケースがあった。しかし、高柳さんが見出したタンパク質は、一つで骨吸収をする破骨細胞を減らし、骨形成をする骨芽細胞を増やす。結果として「骨を増やすことができる」因子なのだ。

一つで二通りの働きをする、「骨を作らせる、骨を壊させない」タンパク質は「セマフォリン3A」と呼ばれるものだ。これは、神経細胞が神経回路をつくる過程や、T細胞という免疫細胞の抑制作用にかかわることも知られているものだった。

### 体の中で何が起こるか 培養細胞だけでは分からない

高柳さんはこのタンパク質を、骨芽細胞が分泌する因子の中から見出した。この因子を見つける実験は、骨芽細胞がつくる多くのタンパク質を丁寧に分離することから始まった。

「分離したタンパク質試料を培養細胞に添加してその作用を調べるのですが、細胞レベルの実験では、体内で果たしている機能の全貌は、なかなかわかりません」

高柳さんたちの研究では、重要な因子を発見しても、生体レベルでの機能の証明が求められる。そのためには、マウスを使った実験が不可欠だ。

「以前は、遺伝子が突然変異を起こした患者さんの症状から、遺伝子の役割を推測するしかありませんでした。それが、人為的に特定の遺伝子を壊した『ノックアウトマウス(遺伝子欠損マウス)』を作成することが可能になったことで、特定の遺伝子の働きを



研究室および中央動物実験施設をあわせて、マウス用のケージが約1,000個確保されている(高柳さんの後ろの部屋が飼育室)。研究室で作成した系統や、共同研究で他施設から譲り受けたものを含め、100系統以上のマウスを飼育している。

証明できるようになったのです」

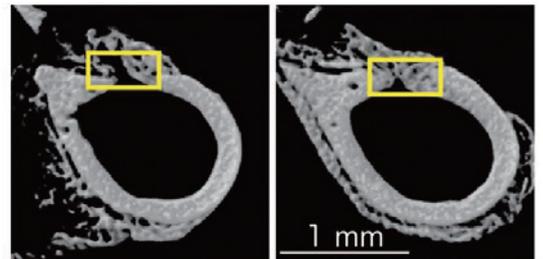
さまざまな種類の遺伝子を破壊したノックアウトマウスと正常なマウスを比較する必要があるため、実験に使うマウスも1000匹単位になるといふ。

「研究室では約1000個の飼育ケージを確保しています。1ケージ5匹としても5000匹ほど飼育している計算になりますね。その施設の維持管理、遺伝子の探索とノックアウトマウスの作成と飼育、解析など、やることはたくさんあります」

高柳さんらが、セマフォリン3Aタンパク質をつくる遺伝子を破壊したマウスを調べ

生理食塩水

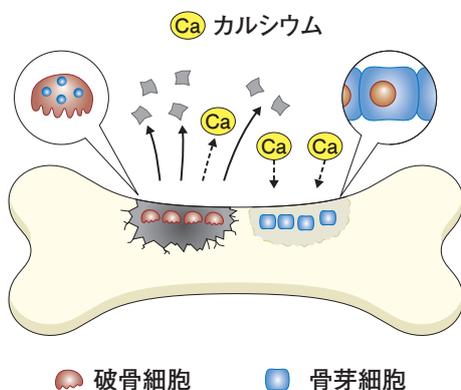
セマフォリン3A



ドリルでマウスの骨に穴を開け(写真上部の黄色い四角で囲まれた領域)、セマフォリン3Aを投与すると、骨の再生が著しく促進された(写真右)。

たところ、正常マウスに比べて破骨細胞の数と骨の吸収が増えていた。だが、一方で骨芽細胞の数と骨形成率も異常に低下して

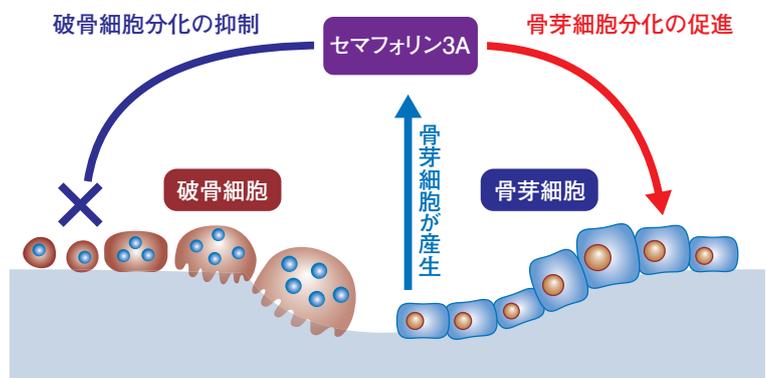
#### ■破骨細胞と骨芽細胞の働き



古くなった骨を溶かして破壊する。この時、骨内のカルシウムが溶け出す。

破壊された部位にカルシウムなどを取り入れて新しい骨をつくる。

#### ■セマフォリン3Aの働き



骨芽細胞が産生するタンパク質、セマフォリン3Aが骨芽細胞・破骨細胞の両者に作用して、骨吸収を抑制し、骨形成を促進することで骨が増える。



おり、骨量も著しく減少していた。更に、正常マウスにセマフォリン3Aを静脈注射すると、骨芽細胞が活性化し、骨量が増加することもわかった。

「培養細胞の実験からセマフォリン3Aが破骨細胞を抑制する作用は、予想していました。しかし、骨芽細胞への作用はマウスを解析することで初めてわかったのです」と骨代謝の専門家である高柳さんも、この結果には驚きの表情だ。

### リウマチを治したくて 免疫と骨の関係に行き着いた

大学卒業後の臨床医の時代には整形外科を専攻した高柳さんが、免疫学との学際領域に取り組むようになったのは、なぜだろうか。

「整形外科を専攻したのは、当時お世話になった教授の影響が大きいのです。整形外科は扱う組織が神経や骨、筋肉と非常に広いので、臨床も研究も面白いと話してくれて、魅力を感じました。だんだん自分の興味のある分野に絞っていけるだろうとも思ったのです。それに、整形外科はシリアスな患者さんは少なく、多くが元気になって帰って行く診療科ですから、明るい雰囲気もいいなと思いました」

高柳さんは大学卒業後に7年間、整形外科医として関節リウマチの手術を数多く手がけた。

「関節リウマチでは右膝にメスを入れても次は左膝というように、進行すると、何回も手術を繰り返さなければならないこともあります。手術は対処療法にしかならないので、何とか患者さんに根治してほしいと思うようになりました」

関節リウマチは滑膜（関節を包む関節包の内側の組織）が免疫系に攻撃されて炎症を起こして発症する。外科手術では痛みの原因となる滑膜の切除を行ったり、人工の関節に置換したりする。関節リウマチ患者の関節では、骨が壊れる原因はよくわかっていなかった。そのため、東京都老人医療センター（現・東京都健康長寿医療センター）で医師として勤務していた高柳さんは、関節リウマチにおける破骨細胞の研究に取り組み始めた。

「センターでは、医師が研究員を兼任するシステムがありました。そこで私は、手術で取り出した組織をセンターの隣の研究所で分析し、研究を進めました。良い結果を出すことができたので、大学院で、本格的に基礎研究をしようと考えました」

東京大学大学院医学系研究科に進学した高柳さんは、精力的に関節リウマチの骨破壊と破骨細胞の研究に取り組んだ。

「大学院で、まずは整形外科教室に入りましたが、関節リウマチの原因をさかのぼっていくうちに、免疫学にたどり着きました。そして免疫系と骨を結びつけた研究をしないと、リウマチの根治ができないと考え、後半

の2年間は免疫系の調整機能物質、インターフェロンの権威である谷口維紹先生の免疫学教室に移りました。そこで、免疫系の因子と骨代謝制御因子の相互作用について研究しました」

### 骨代謝は免疫系の因子に 絶妙に調整されている

高柳さんが大学院に進んだ翌1998年、日本と米国でそれぞれ、破骨細胞を増やす「破骨細胞分化因子（RANKL）」が発見された。免疫系の異常が、過剰に破骨細胞を分化させることも明らかにされてきた。それはまさに高柳さんが、研究を進めていた核心でもあった。博士課程在学中の2000年、高柳さんの論文が科学誌『Nature』に掲載された。リンパ球の一つであるT細胞が分泌する免疫調整物質、インターフェロン（IFN- $\gamma$ ）には破骨細胞を抑える働きがあるが、関節リウマチにかかると、T細胞がIFN- $\gamma$ を分泌しなくなるため、骨の破壊が進むことを見つけた。更に一方では、T細胞が破骨細胞を分化させる因子RANKLの発現を増やすことも明らかにした。つまり、免疫系に関与する因子が骨の代謝を絶妙に調整していることが示されたのだ。

この高柳さんの研究成果は高く評価され、『Nature』同号の解説記事では『「骨免疫学（Osteoimmunology=オステオイムノロジー）」の幕開け』と紹介された。骨の代



【写真左】 研究用の培養細胞をつくるための培養室（クリーンベンチ）での作業風景。培養室内は外部からの埃や微生物などの混入を避け、無菌状態が保たれるようになっている。

【写真下】 樹脂で固めたマウスの骨（写真右）を3 $\mu$ m（マイクロは100万分の1）の薄さになるよう、手作業でスライスする。その後、染色した標本を作り、顕微鏡で破骨細胞、骨芽細胞を数えていく地道な作業が続く。



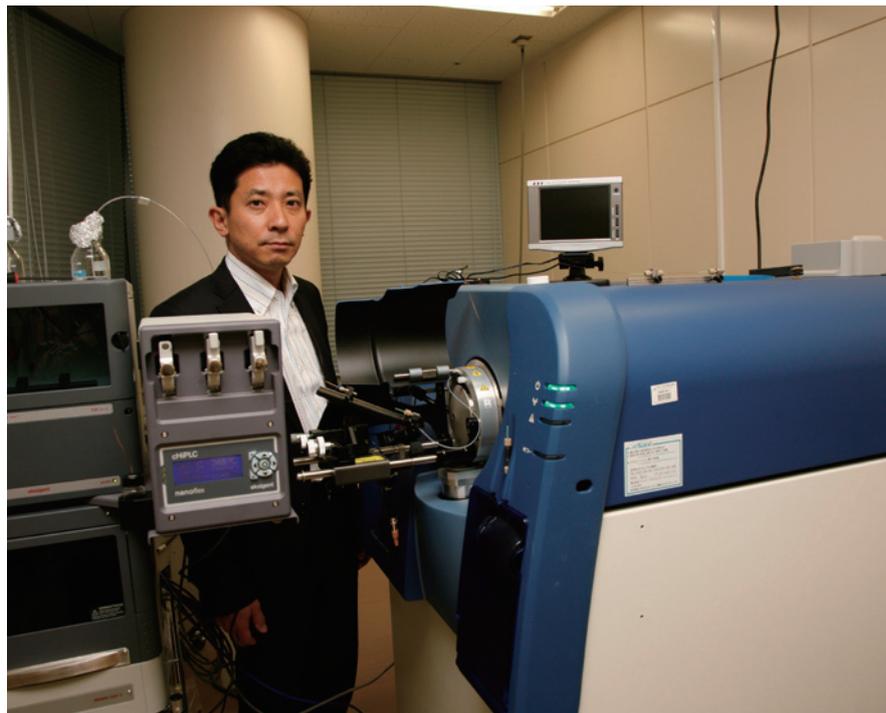
謝にかかわる細胞と免疫系を制御する細胞は骨髄でつくられ、多くを共有しているが、それまで互いに別の分野の学問として研究されてきた。それが、この10年ほどで有機的に結びつき、新たな研究領域として確立したのだ。

### 骨が他臓器の働きを制御しているのではないかな

「骨免疫学」という研究領域を開いてきた高柳さんは2009年、JST ERATO「高柳オステオネットワークプロジェクト」の研究総括に就任し、バイオニアにしてトップランナーとしてこの分野をリードし続けている。

「通常は人体には、対称・非対称含めて約200個の骨が存在しますが、脊椎動物といわれるように、“骨あつての脊椎動物”なのです。骨は体を支えているだけだと考えがちですが、骨の働きにはもっと深い意味があると考えています」と、高柳さんは骨の役割についてさらなる追求をする覚悟だ。

オステオネットワークの研究には、既存の学問分野を横断した幅広いアプローチが必要となるため、プロジェクトを構成するメンバーの出身も医学部、歯学部はもとより、薬学部、農学部、理学部など実に多彩で、メンバーのほとんどが30代、20代の若手主



破骨細胞から分泌されるオステオカインの同定など、オステオネットワークの研究に使用される質量分析装置。ピコグラム単位（1グラムの1兆分の1）の分析が可能。

体の編成だ。プロジェクトは3つのグループから成るが、高柳さんは、とりまとめを各グループリーダーに委ね、若い研究者たちの自主性やアイデアを引き出すようにしているという。また、週に2回はグループ間の情

報交換会を行うなど、全体の意思統一を図りながら、メンバーがのびのびと研究に打ち込めるような環境づくりを進めている。

骨免疫学の今後の展望について聞くと、想像以上に大きな展開がありそうな答えが返ってきた。

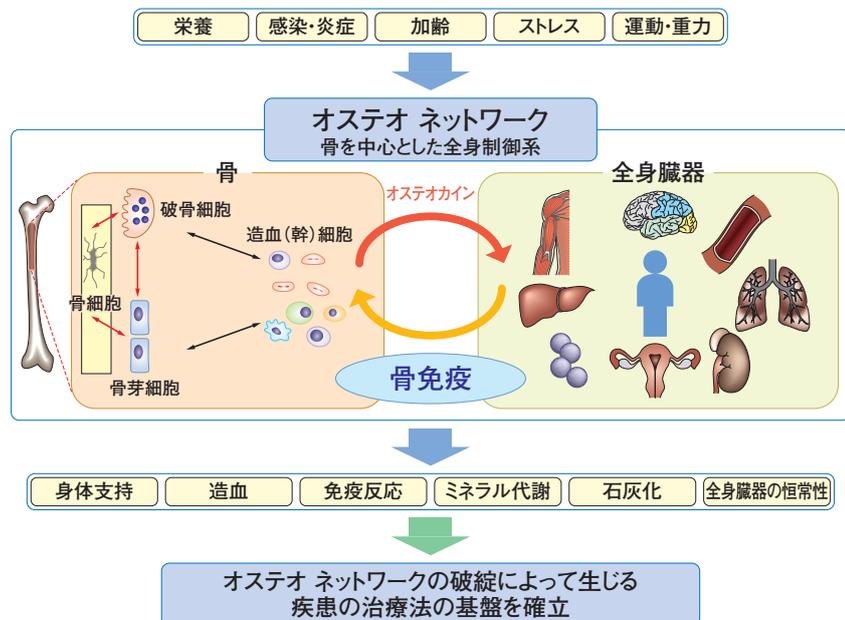
「骨が免疫系のような制御系統と密接に結びつくことが、だんだんと明らかになっています。この4~5年の間に、骨が生産する物質が他臓器を制御している証拠も発見されてきています。例えば骨細胞が分泌するFGF23というタンパク質は、腎臓の制御に重要な役割を持つことがわかってきました。

骨が「体の柱」という役割だけではなく、いろいろな「内分泌組織」として機能していて、骨がつくりだす因子によって、ほかの臓器の働きが制御されている——そういう視点で見直してみると、いろいろな病気の原因がわかるのではないかと考えています。免疫系だけでなく、さまざまな組織と骨とのネットワークを解明したい、それが、『高柳オステオネットワークプロジェクト』の目的です」

「オステオ」とはギリシア語で「骨」を意味する言葉だ。「オステオネットワークプロジェクト」は、骨による全身の制御メカニズムを解明しようという壮大な計画なのだ。

「かつて、脂肪組織や筋肉の細胞は、内分泌系の組織だと考えられていませんでした。しかし、脂肪組織は『アディポカイン』、筋肉は『マイオカイン』と呼ばれる生理活性物質を分泌しています。このケースにならない、

### ■オステオネットワーク



骨は単なる運動器の一部ではなく、外界の環境変動やストレスを感じ、骨が分泌する生理活性物質「オステオカイン」と骨免疫の作用により、全身臓器を能動的に制御している。この骨による全身の制御メカニズムを「オステオネットワーク」と呼び、その解明を通じて、骨と他臓器に共通する種々の疾患に対する治療法の基盤を確立することを目指している。



骨が分泌する生理活性物質は『オステオカイン』と名付けて、その仕組みを明らかにしていこうと考えています。

今後、このプロジェクトでは骨の細胞で発現している全ての遺伝子を網羅的に解析して、骨の代謝だけでなく、ほかの臓器の制御にかかわる因子を探していく予定です」

高柳さんは、まずはいくつかオステオカインを見つけて、その機能や作用機構を証明していくという。オステオカインが明らかにできれば、それを臨床応用していくことが、次のステップとして視野に入ってくるだろう。

### オステオカインが次々に明らかになっていく

骨には大きく分けると、「骨芽細胞」、「破骨細胞」と「骨細胞」があるが、その3つの細胞を結びつけている分子はこれまでまったくわかっていなかった。高柳さんらは今回見つけたセマフォリン3Aを含めて、昨年から今年にかけて、細胞の相互作用にかかわる3つの因子を特定することに成功した。

一つは、骨細胞が破骨細胞分化因子RANKLをつくり、骨代謝の指令を出しているということだ。そして、二つ目に、セマフォリン4Dというタンパク質の働きを明らかにした。セマフォリン4Dは破骨細胞がつくりだし、骨芽細胞による骨形成を抑制する因子だった。セマフォリン4Dの働きを抑えることで、骨形成を促進させることにも成功している。この2つの研究成果をどちらも科学誌『Nature Medicine』に発表し、高い評価を受けた。そして三つ目が今回明らかにしたセマフォリン3Aの驚くべき二通り



ERATO「高柳オステオネットワークプロジェクト」メンバー。前列左から4番目が高柳さん。その右側から順に「オステオネットワーク解析グループ」リーダー・古賀貴子さん、「オステオサイト・マウスジェネティクスグループ」のリーダー・中島友紀さん、「オステオイムノロジーグループ」リーダー・岡本一男さん。

の働きだ。セマフォリン3Aは一つの因子だけで骨吸収の抑制と骨形成の促進を同時に行う機能を持つため、骨量を増やす薬の開発に期待される。また、骨リモデリングのバランスを崩しているマウスではセマフォリン3Aが減少していることがわかったため、疾患診断の指標（バイオマーカー）としても使える可能性がある。

「セマフォリン3A、セマフォリン4Dも骨がつくる因子で、細胞間の相互作用を担っていますので、広い意味で『オステオカイン』の一つといえると思います」

基礎研究で新しい分野をつくってきた高柳さんだが「臨床の現場では、患者さんの

求めるものや問題点がはっきり分かります。臨床の経験は、マウスでの研究とは全く違う、重みがあります」と、臨床医時代を振り返る。そして医師らしく「骨を強くし、体を整えるのに一番よいのは、運動ですよ」と笑った。高柳さん自身は学生時代からテニス、スキー、ヨットを楽しみ、忙しい今もスカッシュなどで汗を流すという。

高柳さんは今年5月から、東京大学大学院医学系研究科の教授に就任し、熱意あふれる若手研究者たちを率いて、力強く研究を進めている。骨と免疫の関係から発展を遂げたオステオネットワークの世界は、新たな夜明けを迎えている。

### JST 担当者が見た「ERATO 高柳オステオネットワークプロジェクト」 「健康」に対する意識が変わるかもしれない、社会への反響も大きいプロジェクトです。



JST 古屋美和

2009年10月にスタートした「高柳オステオネットワークプロジェクト」は研究期間が中盤に差し掛かった現在、科学誌『Nature』やその姉妹誌などに次々に成果を発表し、国内外から高い評価を受けています。高柳先生とメンバーの皆さんが、医療や創業の現場で求められる事柄を強く認識し、ぶれない視点で基礎研究にあたっておられることが、一つひとつのデータの出し方にも現れた結果なのではないかと考えています。

こうした順調な成果は、メンバーの皆さんがこのプロジェクトを起点に飛躍する地盤を築かれていることも意味していると思います。ERATO事業は、「人中心」「新たな科学技術の源流を生む」ことを目

指していますが、本プロジェクトでそれが実現されることを一担当として願っています。

今後、骨がほかの臓器の代謝調節の一軸として機能していることが明らかになれば、「オステオネットワーク」概念の確立という学術的なインパクトはもとより、社会への反響も大きいと思います。私たちは今まで以上に骨の健康に気遣うようになるでしょうし、健康に関する新しい産業を創出するきっかけになるかもしれません。これからの研究によって、今回の成果のように骨の健康維持にかかわる因子が、更に明らかになることも想定されますので、それらが画期的な創業ターゲットになることも期待できます。

高柳先生は今年5月から東京大学に移籍されました。プロジェクト事務所と共に、研究環境のセットアップなど、この時期をスムーズに乗り越えられるようサポートしていきたいと思っています。