



ホスファチジルセリン含有リポソームによる破骨細胞成熟の抑制：骨粗鬆症ならびに関節炎に対する新たな治療薬としての可能性

「Liposomes containing phosphatidylserine inhibit osteoclastogenesis in rats」

概要

九州大学大学院歯学研究院の中西 博教授らの研究グループは、細胞膜リン脂質のホスファチジルセリン (PS) を含むリポソーム (PS リポソーム) が破骨細胞前駆細胞から成熟破骨細胞への成熟を抑制し、慢性関節リウマチの動物モデルにおける骨破壊を抑制することを発見しました。PS リポソームの骨破壊に対する抑制作用は破骨前駆細胞に取り込まれることにより transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)ならびに prostaglandin E₂ (PGE₂)の産生分泌を誘導し、破骨細胞への成熟に必須な因子 (RANKL ならびに RANK) の発現を抑制することによるものであることが解明できました。

これらの発見により、PS リポソームの適用が慢性関節リウマチ、歯周炎ならびに骨粗鬆症に伴う骨破壊に対する新たな治療薬になる可能性が考えられます。

なお、今回の研究成果は、*Journal of Immunology*, 184: 3191-3201, 2010 に掲載され、*Nature Reviews Rheumatology*, 6, 245, 2010 の *Research Highlights* で紹介されました。

<背景>

骨粗鬆症治療薬の第一選択薬として定着しつつあり臨床で広く使用されているビスホスホネート製剤は骨への長期蓄積や顎骨壊死を引き起こすことから、効果的かつ安全な治療薬の確立が切望されています。

通常は、大部分が細胞膜内側層に存在して、PS はアポトーシスの進行過程で細胞表面に露出します。食細胞はアポトーシス細胞の細胞表面に露出した PS を食食目印として食食レセプター (PS 受容体、クラス B スカベンジャー受容体タイプ 1) に結合し、食細胞内に取り込まれます。PS リポソームはアポトーシス細胞と同様のメカニズムで単核食食系細胞であるマクロファージ、ミクログリアならびに樹状前駆細胞に取り込まれ、抗炎症性メディエーターを産生分泌することにより抗炎症的に作用することが知られています。

<研究の内容>

ラット破骨細胞形成系を用いた *in vitro* の実験系において、PS リポソームは破骨前駆細胞に取り込まれ、破骨細胞への成熟を抑制することが明らかになりました。即ち、PS リポソームは破骨前駆細胞に取り込まれた後、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)ならびに prostaglandin E₂ (PGE₂)の産生分泌を誘導し、破骨細胞への成熟に必須な因子 (RANKL、ならびに RANK) の発現を抑制することが分かりました。さらに、TGF- β 1 ならびに PGE₂の作用を阻害することにより PS リポソームの抑制作用は消失しました。

慢性関節リウマチの動物モデルであるラットアジュバント関節炎を用いた *in vivo* の実験系において、三次元マイクロ CT により解析により PS リポソームはアジュバント関節炎に伴う距腿関節の骨破壊を抑制することが分かりました。さらに、TGF- β 1 ならびに PGE₂の作用を阻害することにより PS リポソームの骨破壊抑制作用は消失しました。

これらの結果から、図 1 に模式的に示したように (1) PS リポソームは破骨前駆細胞に取り込まれ

ることにより、(2) TGF- β 1 ならびに PGE₂ の産生分泌を誘導し、(3) 成熟因子 (RANKL ならびに RANK) の産生を抑制することで、(4) 破骨細胞への成熟抑制することで骨破壊を強力に抑制することが明らかになりました。PS リポソームが生体膜のリン脂質から構成されていることから、今回の発見は PS リポソームが慢性関節リウマチ、歯周炎ならびに骨粗鬆症に伴う骨破壊に対する効果的かつ安全な治療薬になり得る可能性を示唆したものととして注目されます。

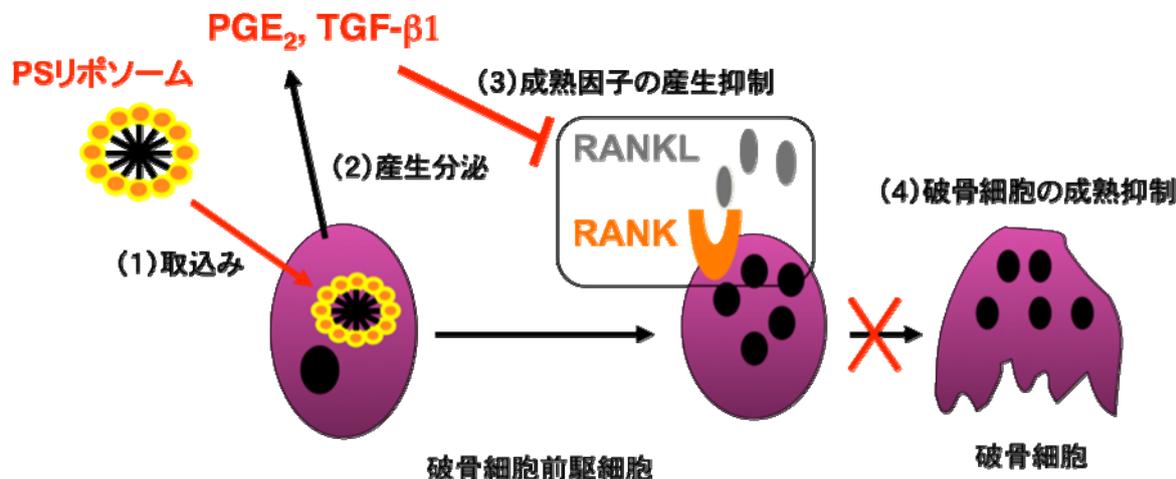


図1 PS リポソームによる破骨細胞の成熟抑制

<効果・今後の展開>

本研究は、PS リポソームが破骨前駆細胞の分化ならびに関節炎に伴う骨破壊を抑制することを初めて明らかにしたもので、慢性関節リウマチ、歯周炎ならびに骨粗鬆症に伴う骨破壊に対する新たな治療薬としての可能性を示すものであります。今後、PS リポソームの安定性ならびに流動性などの利便性を向上させることにより臨床応用を目指します。

<用語解説>

- 【PS リポソーム】 細胞膜リン脂質のホスファチジルセリン (PS) を含む脂質二分子層膜の小胞
- 【破骨細胞】 骨の破壊・吸収を司る細胞
- 【アジュバント関節炎モデル】 慢性関節リウマチの動物モデル
- 【TGF- β 1】 サイトカインの一種、骨組織では骨形成促進因子として働く
- 【PGE₂】 脂質メディエーターの一種、骨組織では骨形成促進因子として働く
- 【in vitro】 試験管内など人工的にコントロールされた環境

<掲載誌>

- ・ Journal of Immunology, 184: 3191-3201, 2010
URL <http://www.jimmunol.org/cgi/content/full/184/6/3191>
- ・ Nature Reviews Rheumatology, 6, 245, 2010 Research Highlights
URL <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v6/n5/full/nrrheum.2010.52.html>

<お問い合わせ先>

九州大学大学院歯学研究院 教授 中西 博
 電話：092-642-6413
 FAX：092-642-6415
 Mail：nakan@dent.kyushu-u.ac.jp