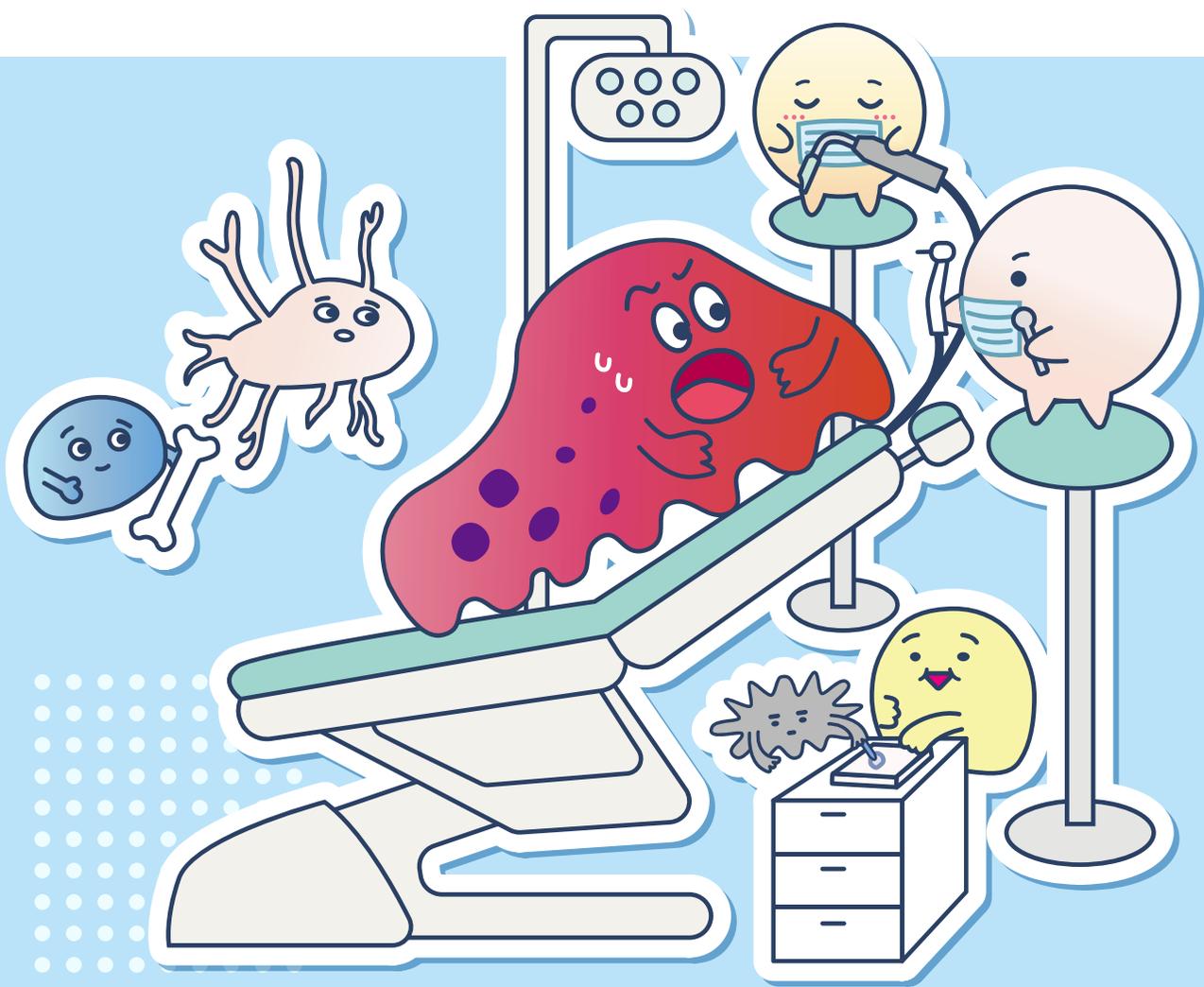


歯学生・歯科医療従事者のための

# 骨免疫学

塚崎雅之 著



医歯薬出版株式会社

# 2

## 骨免疫学とは

骨は生体の支持や運動に必須の臓器であると同時に、体液のカルシウム濃度調節や造血器官としての機能を持ち、脊椎動物の生命現象において中心的な役割を果たしている。骨組織の恒常性は、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスが保たれることで維持されている(図1)。免疫系の過剰な活性化は骨形成を阻害、骨吸収を促進することで骨恒常性を破綻させ、炎症性骨破壊を引き起こすことが知られており、関節リウマチや歯周病、がんの骨転移などさまざまな疾患において、免疫が骨を破壊する現象が問題となる(図2)。

免疫は活性化すると、なぜ骨を壊してしまうのだろうか。免疫の活性化の司令塔はCD4陽性T細胞であり、体の中で骨を壊せる細胞は破骨細胞だけである。すなわち、「免疫は活性化すると、なぜ骨を壊してしまうのか?」という疑問を細胞レベルの言葉で言い換えると、「CD4陽性T細胞の活性化は、なぜ破骨細胞を増やしてしまうのか?」ということになる。

1990年代、前述のヘルパーT細胞はTh1とTh2の2種類のみが存在すると考

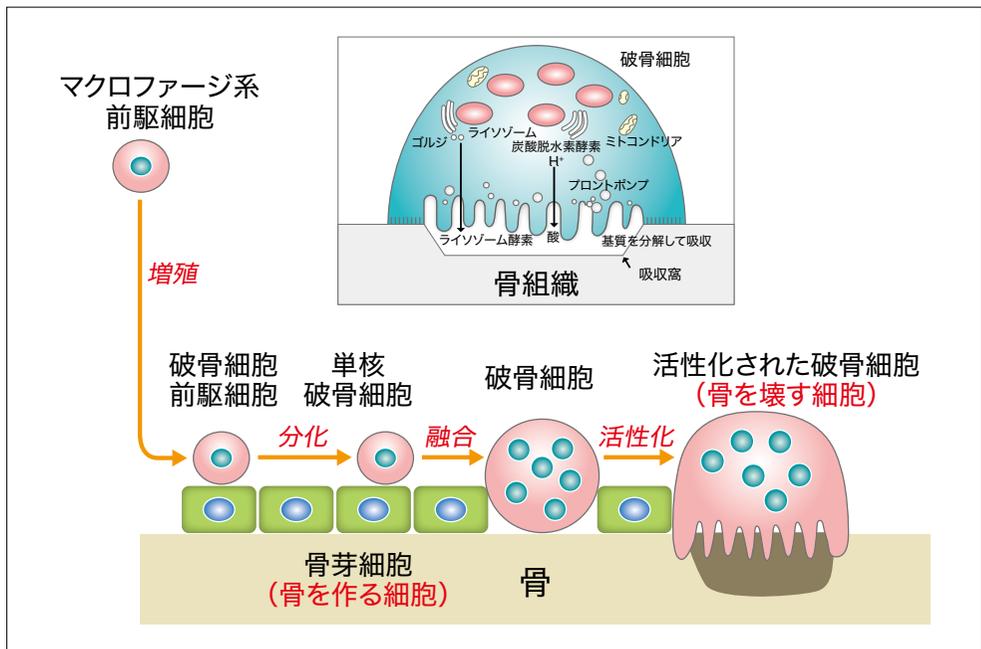


図1 骨芽細胞と破骨細胞 (須田, 2021<sup>1)</sup>). 須田立雄先生のご厚意による  
骨を作る骨芽細胞は、骨を吸収する破骨細胞の分化と活性化を制御する。破骨細胞は酸とタンパク分解酵素を産生することで、骨を吸収する

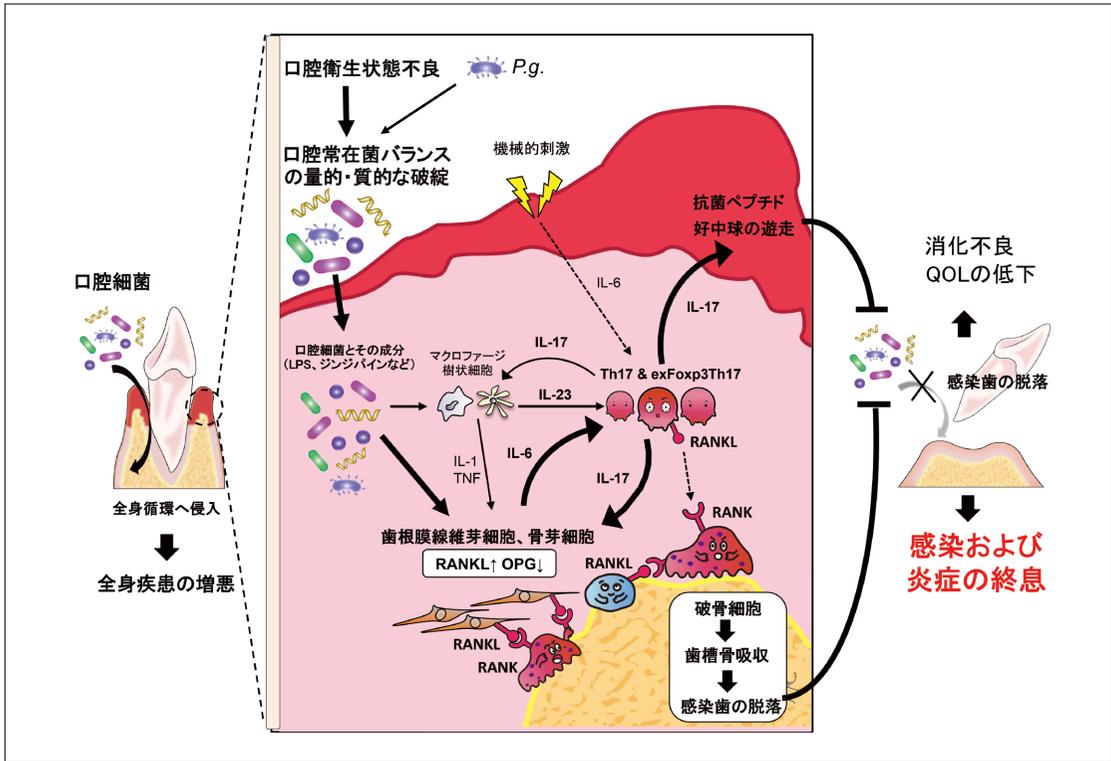
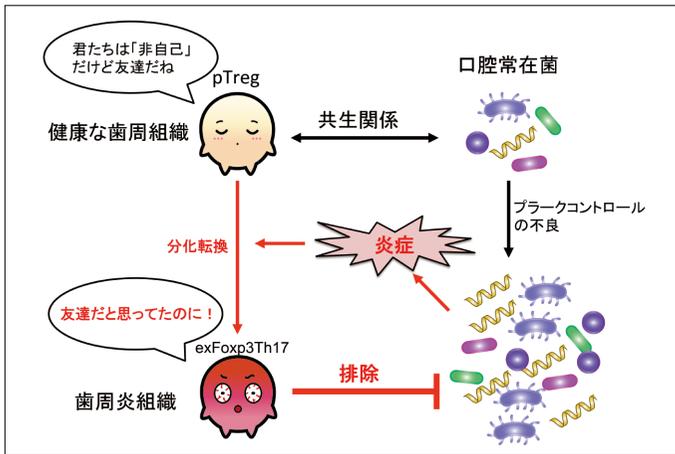


図9 歯周炎骨破壊の全体像 (Tsukasaki ほか, 2019<sup>9)</sup>をもとに作成)

歯周炎により破綻した上皮バリアからは口腔細菌が侵入し、さまざまな全身疾患へ悪影響を及ぼす。歯周炎組織では口腔細菌感染に応答して歯根膜線維芽細胞が IL-6 を産生し、口腔粘膜局所において Foxp3 陽性 T 細胞を exFoxp3Th17 細胞へと分化転換させる。exFoxp3Th17 細胞および Th17 細胞は IL-17 の産生を介して歯肉上皮細胞に好中球遊走因子や抗菌ペプチドの発現を誘導することで、口腔細菌を排除する。さらに、歯根膜線維芽細胞と骨芽細胞に膜型 RANKL の発現を誘導することで破骨細胞形成を促進し、歯槽骨吸収を引き起こす。LPS などの細菌由来成分や、TNF、IL-1、IL-6 などの炎症性サイトカインも IL-17 と協調して働き、歯周炎組織で RANKL/OPG 比を増加させることで歯槽骨吸収を促進する。歯槽骨吸収が進行すると、感染源である歯は脱落する。感染歯の脱落后、口腔粘膜の治癒に伴い上皮バリアは回復し、感染および炎症は終息する。ヒトにおいては歯の脱落は有益とは言い難いが、哺乳類以前の脊椎動物にとって歯は代替可能であるため、歯周感染に伴う炎症性骨破壊は原始的な生体防御機構であった可能性が考えられる

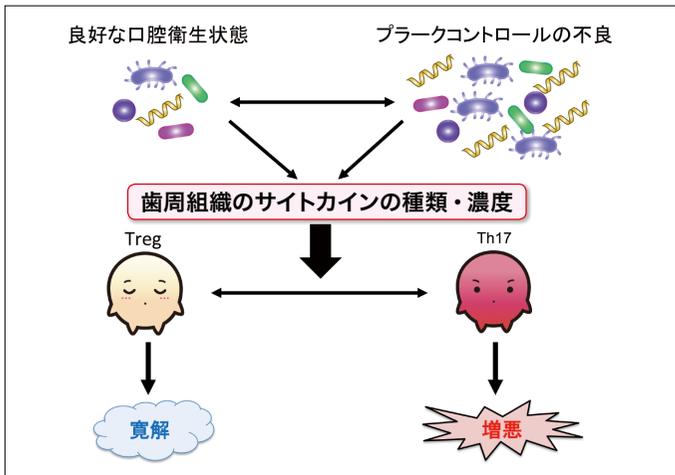
われわれの報告の直後に、ヒト歯周炎組織にも Th17 細胞が顕著に集積していること、生まれながらに Th17 細胞を欠損する遺伝性疾患の患者 (STAT3 変異患者) では、口腔衛生状態が不良でも歯周炎および歯槽骨吸収を生じにくいことが、Niki Moutsopoulos 先生 (National Institute of Dental and Craniofacial Research) らのグループにより報告され、この論文は Science Translational Medicine 誌の表紙を飾った<sup>11)</sup>(図 10)。この論文は、ヒトのデータを含んでいるという点で、臨床的に重要な知見を提供している。

「CD4 陽性 T 細胞が歯周炎増悪化に寄与する」という仮説に対する反証としてよく用いられるのが、「HIV 感染者は CD4 陽性 T 細胞数が減少するのに、歯周炎は増悪する」という知見である。HIV 感染の場合には Th17 だけでなく、破骨細胞を抑



**図3** pTreg 分化転換の生物学的意義に関する仮説

定常状態では口腔常在菌を認識し共生関係を維持している pTreg が、常在菌による炎症が生じた際には抗原特異性を保ったまま Th17 細胞へと分化転換することで、効率的に細菌を排除する可能性が考えられる



**図4** Treg と Th17 細胞の分化可塑性

Treg は歯周炎環境下で Th17 細胞へと分化転換し、細菌排除に寄与すると同時に炎症と骨破壊を増悪させる。一方で、大腸炎や多発性硬化症、寄生虫感染などの疾患においては、炎症寛解期に Th17 細胞が Treg へと分化転換し、炎症を終息させることが報告されている。Treg と Th17 細胞の分化転換は、局所の炎症性サイトカインの種類と濃度に依存する。歯周組織における Treg と Th17 細胞の双方向性の分化転換が、歯周炎が増悪と寛解を繰り返すメカニズムの一端を担う可能性が考えられる

腸炎モデル、多発性硬化症（中枢神経の自己免疫疾患）モデル、寄生虫感染モデルのいずれにおいても、炎症後期には Th17 細胞が pTreg へと分化転換することで、炎症の持続を防ぐことを報告している<sup>7)</sup>。歯周炎は増悪と寛解を繰り返すことがあるが、その裏では歯周組織において Treg と Th17 細胞が分化転換を繰り返しているのかもしれない（図4）。

生命の進化過程で、脊椎動物が最も頻繁に細菌の感染を受けてきた場所が、歯の周りである。多生歯性のトカゲのような動物が、口腔細菌との戦いのなかで、いざとなったら骨を溶かして感染源である歯を体から追い出すために、Th17 細胞は骨破壊誘導能を獲得したのではないかと、というのが著者の仮説である。生体防御の観点からは、感染源となった歯は脱落させ、新しい歯と交換したほうが有利と考えられる。また、歯周炎などで「痛くて噛めない」状態が続くよりは、悪い歯が抜けて



## 免疫応答と骨形成



これまで述べてきたように、免疫の活性化は基本的には骨を壊す。しかしながら、免疫が骨形成という全く逆の現象を誘導する局面にも、歯科臨床の現場ではしばしば遭遇する。たとえば根尖性歯周炎では、根尖の透過像周囲に反応性の骨硬化像を認めるし、慢性顎骨骨髓炎の患者では骨膜反応によりタマネギの皮状の新生骨形成を認める。

**表 1** に、免疫応答の骨病態への関与をまとめた<sup>1)</sup>。免疫が活性化するとほとんどの場合は骨が減少する方向に傾くが、リウマチ性疾患の一種である強直性脊椎炎、まれな遺伝性疾患であるチェルビズムと進行性骨化性線維異形成症、そして骨折の治癒過程においては、骨形成が誘導される。このなかで、歯科領域に関連の深いチェルビズムと骨折治癒に関して概説したい。

チェルビズム (Cherubism) は、顎骨に特異的な進行性無痛性両側性拡大をきたす疾患であり、病変部位において骨の異常な吸収および形成を認める。これにより顔面が腫大し、頬部の膨らみや眼球の上方偏位が生じ、本疾患で特徴的な「cheru-

**表 1** 免疫応答の骨病態への関与 (Tsukasaki ほか, 2019<sup>1)</sup>)

| 自己免疫疾患                          | 重要な免疫細胞   | 免疫細胞から産生される、骨に影響を与える因子                                 | 骨吸収         | 骨形成         |
|---------------------------------|---|--|-------------|-------------|
| 関節リウマチ<br>強直性脊椎炎<br>全身性エリテマトーデス | Th17 細胞, exFoxp3Th17 細胞<br>ROR- $\gamma$ t+CD3+CD4-CD8- 腱鞘帯付着部 T 細胞<br>B 細胞 | IL-17, IL-6, TNF, IL-1<br>IL-23, IL-17, IL-22<br>免疫複合体 | ↑<br>↑<br>↑ | ↓<br>↑<br>↓ |
| <b>感染性疾患</b>                    |   |  |             |             |
| 歯周病                             | Th17 細胞, exFoxp3Th17 細胞   | IL-17, IL-6, TNF, IL-1                                 | ↑           | ↓           |
| 敗血症                             | 不明  | G-CSF  | —           | ↓           |
| マラリア感染 (後期)                     | マクロファージ   | TNF, IL-1, IL-6  | ↑           | —           |
| ウイルス (LCMV) 感染                  | CD8 陽性 T 細胞   | TNF, IFN- $\gamma$ , IL-6, CCL2                        | ↓           | ↓           |
| カンジダ感染                          | マクロファージ   | TNF, IL-6  | ↑           | —           |
| <b>自己炎症性疾患</b>                  |   |  |             |             |
| チェルビズム                          | マクロファージ   | TNF  | ↑           | ↑           |
| IL-1 受容体拮抗分子欠損症                 | CCR+V $\alpha$ 6+r $\delta$ T 細胞  | IL-1, IL-17  | ↑           | —           |
| <b>腫瘍性疾患</b>                    |   |  |             |             |
| T 細胞急性白血病                       | 白血病 T 細胞  | 不明   | —           | ↓           |
| 多発性骨髄腫                          | 骨髄腫細胞   | CCL3, DKK1, sFRP-2 and 3                               | ↑           | ↓           |
| <b>その他</b>                      |   |  |             |             |
| 移植片対宿主病                         | FasL+CD4+T 細胞   | 不明   | —           | ↓           |
| 進行性骨化性線維異形成症                    | マクロファージ, 肥満細胞   | Activin A  | —           | ↑           |
| 骨折治癒                            | V $\alpha$ 6+r $\delta$ T 細胞  | IL-17  | —           | ↑           |

# 11

## メカニカルストレスによる骨形成とスクレロスチン

「力」による骨代謝制御において、現在最も重要と考えられている分子が「スクレロスチン」である。これは骨芽細胞の分化に必須のWntシグナルを阻害することで、骨芽細胞による骨形成を強力に抑える作用をもっており、「骨細胞」が分泌することが知られている。骨細胞は、骨を作り終えた骨芽細胞が、自ら作った基質に埋没することで生まれる、骨芽細胞の最終形態である。つまりスクレロスチンは、骨をたくさん作った結果、骨の中に埋もれてしまった骨細胞が、まだ骨を作っている骨芽細胞に、「もう骨を作るのをやめて休んでいいよ」と知らせるための信号とイメージすると、わかりやすいのではないだろうか (図 1)。

骨細胞は、骨を構成する細胞の約90%の細胞数を占めており、数としては骨構成細胞のなかで圧倒的である<sup>1)</sup>。骨基質の中で神経細胞のように突起を伸ばし、骨細胞同士が密接にコンタクトしている。この骨細胞ネットワークは、骨に生じた歪みなどの力学的刺激の感受、応答を可能とし、骨恒常性を制御していると考えられている<sup>1)</sup>。なぜスクレロスチンが「力」による骨代謝制御において重要かという点、スクレロスチンの発現は力学的刺激によって制御されているためである。

2008年Roblingらは、マウスの橈骨に荷重をかけることで、骨細胞でのスクレロスチン発現が顕著に低下することを示した<sup>2)</sup>(図 2)。さらに翌年、Linらは、尾部懸垂モデルによって後肢の力学的負荷をなくしたマウスの大腿骨で、スクレロスチンの遺伝子発現が上昇することを示した<sup>3)</sup>(図 3)。重要なことに、スクレロスチン欠損マウスでは非荷重に伴う骨量減少が顕著に抑制されることが示され、非荷重に伴う骨形成低下の原因が、骨細胞のスクレロスチン発現の上昇であることが生体レ

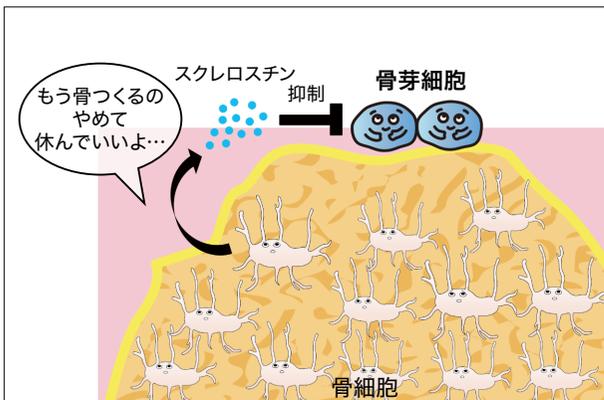


図 1 スクレロスチンの役割

骨をたくさん作って骨の中に埋もれてしまった骨細胞が、まだ骨を作っている骨芽細胞に、「もう休んでいいよ」と知らせるための信号がスクレロスチンである