日本学士院賞 受賞者

高か 柳紫

広るし

専攻学科目 免疫学

年

月 歴 同 平成 二年 昭和四〇年一〇月

略 生

一三年 三月 三月

東京大学医学部医学科卒業 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了

一三年 一三年 六月 三月 博士 (医学) 東京大学大学院医学系研究科助手

同

同

五年一〇月 四月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科特任教授

東京大学大学院医学系研究科教授(現在に至る)

科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業(ERATO)研究総括

同

二四年

五月

同 同 同

二一年一〇月

一七年

九

の研究」に対する授賞審査要旨 免疫学の融合を目指す Osteoimmunology

する。 ある。 Osteoimmunologyの創始はその先駆けとなった。 医学・生物学の研究は遺伝子クローニングの時代から、遺伝子機能 双方向性に注目して、骨免疫学を発展させた。ゲノム解読が完了し、 骨による免疫の制御の重要性に光をあて、 物の生体制御系の理解に格段の発展をもたらした Osteoimmunology 有の組織であり、 に対する生体防御に必須の獲得免疫系もこの時期に進化したもので (骨免疫学)を創始した。さらに、免疫による骨の制御のみならず、 骨は、 析 骨と免疫系はさまざまな相互作用や共通の調節メカニズムを有 高柳 骨組織の内部には骨髄があり、 多 脊椎動物が海棲から陸棲に至る過程で生じた高等動物に特 臓器 広氏は、 連 運動や生体支持に重要であるとともに、細菌感染 関 0 骨の研究と免疫学の融合を目指して、脊椎動 理 解 0) 時 代 免疫細胞を産生・維持するた へと大きく転換したが、 骨組織と免疫細胞の間の

自己免疫性関節炎における骨破壊の分子機構の解明

療できる疾患であることへの科学的基盤を提供し、 この発見は、 破骨細胞による骨破壊を促進するメカニズムの全貌が解明された。 た。このようにして、 Th17細胞が制御性T細胞からの転換により増加することも解明 活性化を引き起こして破骨細胞を増加させる。 インの作用を介して、さらなる RANKL 誘導と破骨細胞前駆細胞の すると同時に滑膜炎を惹起し、TNFやIL-6などの炎症性サイトカ とを突き止めた。IL-17は、 誘導活性を持つ病的T細胞が、IL-17を産生する Th17細胞であるこ そのバランスの破綻が破骨細胞形成につながる。さらに、 促進する RANKL を産生する一方、IFNy などの抑制因子も産生し、 胞による破骨細胞制御機構を解明した。T細胞は、破骨細胞分化を 伴い骨が破壊される疾患であることに注目し、炎症時におけるT細 RANKL が必要である。高柳氏は、関節リウマチが自己免疫炎症に により維持されており、 (Denosumab)の関節リウマチ性骨破壊への臨床応用の道を拓いた。 骨は、骨を吸収する破骨細胞と骨を形成する骨芽細胞のバランス 関節リウマチによる骨破壊が、RANKL 抑制により治 自己免疫応答が最終的に RANKL を誘導し 破骨細胞の分化には破骨細胞分化因子 滑膜線維芽細胞に RANKL 産生を誘導 骨破壊を誘導する 抗 RANKL 抗体 破骨細胞

2 RANKLの機能とシグナルの解明による RANKL 生物学の確立

域が発展した。 経路が解明され、 研究により、 得なかった業績である。NFATc1をはじめとする破骨細胞分化シグ RANKL の細胞内シグナル伝達経路の全貌解明は同氏なくてはなし 化に必要な新規の受容体群を発見した。免疫系に必須のチロシンキ なRANKLの供給源としての骨細胞の意義、 た。また、コンディショナルノックアウトマウスを用いて、生理的 は全く異なるネットワークを介して破骨細胞制御系を形成してい ナル伝達分子の多くは免疫系で発見された分子であるが、免疫系と ナーゼ Btk・Tec が破骨細胞分化に必須であることも明らかにした。 て作用して破骨細胞分化を誘導することを明らかにし、破骨細胞分 FcRγ/DAP12を介した ITAM シグナルが RANK の補助シグナルとし NFATc1を同定した。さらに、免疫グロブリン様受容体によって、 滑膜線維芽細胞の病的意義も解明した。このような同氏の精力的な 高柳氏は、RANKL により誘導される遺伝子のトランスクリプ ム解析を用いて、 RANKL の生体機能・発現細胞・細胞内シグナル伝達 骨免疫学の一角に RANKL 生物学と呼べる研究領 破骨細胞の運命を決定するマスター転写因子 関節リウマチにおける

RANKL と癌骨転移

3

癌細胞が骨に転移すると、RANKLを誘導し、破骨細胞が活性化され、骨が分解される。その結果、骨基質から放出される増殖因子であることを示した。近年では、RANKLが乳癌などの発症に関わた、高柳氏らは、RANKL阻害によって骨転移癌を制御できる。また、高柳氏らは、RANKL阻害によって骨転移癌を制御できる。また、高柳氏らは、RANKL阻害によって骨転移癌を制御できる。また、高柳氏らは、RANKL阻害によって骨転移癌を制御できる。また、高柳氏らは、RANKL阻害によって骨転移のプロセスにも介入できることを示した。近年では、RANKLが乳癌などの発症に関わることも報告され、癌骨転移制圧への貢献が骨免疫学の重要な課題ることも報告され、癌骨転移制圧への貢献が骨免疫学の重要な課題ることも報告され、癌骨転移制圧への貢献が骨免疫学の重要な課題へと発展した。

への貢献 4 Osteoimmunologyの創成、骨免疫系の概念の提唱と臨床応用

い時期に起きたことを示している。
に上がった時期に起きた骨格系と免疫系の発達が進化的に極めて近いう一方通行ではなく、「骨→免疫」が重要である点で双方向性でいう一方通行ではなく、「骨→免疫」が重要である点で双方向性でいる。

系の概念は、骨代謝学や免疫学の学術的な進歩に貢献するだけでな高柳氏が提唱した骨と免疫を一体のシステムとして捉える骨免疫

道を拓いた。 己免疫疾患、癌細胞の骨転移などの病態解明と新規治療法の開発にく、骨や免疫に関わる多くの疾患、特に骨粗鬆症、関節炎を伴う自く、骨や免疫に関わる多くの疾患、特に骨粗鬆症、関節炎を伴う自

主要な文献の目録

- Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, Chiba T, Murata S, Sato K, Takaoka A, Yokochi T, Oda H, Tanaka K, Nakamura K, and Taniguchi T: T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-γ. Nature, 408; 600–605, 2000.
- Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, Saiura A, Isobe M, Yokochi T, Inoue J, Wagner EF, Mak TW, Kodama T, and Taniguchi T: Induction and activation of the transcription factor NFATc1(NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. Dev. Cell, 3; 880–901 2002
- Takayanagi H, Kim S, Matsuo K, Suzuki H, Suzuki T, Sato K, Yokochi T, Oda H, Nakamura K, Ida N, Wagner EF, and Taniguchi T: RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of *interferon*-β. Nature, 416; 744–749, 2002.
- Kim S, Koga T, Isobe M, Kern BE, Yokochi T, Chin YE, Karsenty G, Taniguchi T, and Takayanagi H: Stat1 functions as a cytoplasmic attenuator of Runx2 in the transcriptional program of osteoblast differentiation. Genes Dev., 17; 1979–1991, 2003.
- Koga T, Inui M, Inoue K, Kim S, Suematsu A, Kobayashi E, Iwata T, Ohnishi H, Matozaki T, Kodama T, Taniguchi T, Takayanagi H, and Takai T: Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. Nature, 428; 758–763, 2004.

Koga T, Matsui Y, Asagiri M, Kodama T, de Crombrugghe B, Nakashima K, and Takayanagi H: NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. Nat. Med., 11; 880–885, 2005.

6.

- Asagiri M, Sato K, Usami T, Ochi S, Nishina H, Yoshida H, Morita I, Wagner EF, Mak TW, Serfling E, and Takayanagi H: Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis. J. Exp. Med., 202; 1261–1269, 2005.
- Sato K, Suematsu A, Nakashima T, Takemoto-Kimura S, Aoki K, Morishita Y, Asahara H, Ohya K, Yamaguchi A, Takai T, Kodama T, Chatila TA, Bito H, and Takayanagi H: Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK-CREB pathway. Nat. Med., 12; 1410–1416, 2006.
- 9. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, Tana-ka S, Kodama T, Akira S, Iwakura Y, Cua DJ, and Takayanagi H: Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and
- Takayanagi H: Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. Nat. Rev. Immunol., 7; 292–304, 2007.

bone destruction. J. Exp. Med., 203; 2673-2682, 2006.

- 11. Shinohara M, Koga T, Okamoto K, Sakaguchi S, Arai K, Yasuda H, Takai T, Kodama T, Morio T, Geha RS, Kitamura D, Kurosaki T, Ellmeier W, and Takayanagi H: Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. Cell, 132; 794–806, 2008.
- Asagiri M, Hirai T, Kunigami T, Kamano S, Gober HJ, Okamoto K, Nishikawa K, Latz E, Golenbock DT, Aoki K, Ohya K, Imai Y, Morishita Y, Miyazono K, Kato S, Saftig P, and Takayanagi H: Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis. Science, 319; 624–627, 2008.
- 13. Takayanagi H: Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. Nat. Rev. Rheumatol., 5; 667–676, 2009.
- 14. Okamoto K, Iwai Y, Oh-hora M, Yamamoto M, Morio T, Aoki K, Ohya K, Jet-

- ten AM, Akira S, Muta T, and Takayanagi H: $IkB\zeta$ regulates T_H17 development by cooperating with ROR nuclear receptors. Nature, 464; 1381–1385, 2010.
- Nishikawa K, Nakashina T, Takeda S, Isogai M, Hamada M, Kimura A, Kodama T, Yamaguchi A, Owen MJ, Takahashi S, and Takayanagi H: Maf promotes osteoblast differentiation in mice by mediating the age-related switch in mesenchymal cell differentiation. J. Clin. Invest., 120; 3455–3465, 2010.
- Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, Penninger JM, and Takayanagi H: Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. Nat. Med., 17; 1231–1234, 2011.
- Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, and Takayanagi H: Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. Nat. Med., 17; 1473–1480, 2011.
- 18. Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, Kodama T, Kumanogoh A, and Takayanagi H: Osteoprotection by Semaphorin 3A. Nature, 485; 69-74, 2012.
- Takayanagi H: New developments in osteoimmunology. Nat. Rev. Rheumatol. 8; 684–689, 2012.
- Oh-hora M, Komatsu N, Pishyareh M, Feske S, Hori S, Taniguchi M, Rao A, and Takayanagi H: Agonist-selected T cell development requires strong T cell receptor signaling and store-operated calcium entry. Immunity, 38; 881–895, 2013
- Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, Tanaka S, Bluestone JA, and Takayanagi H: Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into T_H17 cells in autoimmune arthritis. Nat. Med., 20; 62–68, 2014.
- 22. Negishi-Koga T, Gober HJ, Sumiya E, Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Suematsu A, Suda T, Sato K, Takai T, and Takayanagi H: Immune complexes regulate bone metabolism through FcRy signalling. Nat. Commun., 6; 6637, 2015.
- 23. Guerrini MM, Okamoto K, Komatsu N, Sawa S, Danks L, Penninger JM, Na-

- kashima T, and Takayanagi H: Inhibition of the TNF family cytokine RANKL prevents autoimmune inflammation in the central nervous system. Immunity, 43; 1174–1185, 2015.
- Nishikawa K, Iwamoto Y, Kobayashi Y, Katsuoka F, Kawaguchi S, Tsujita T, Nakamura T, Kato S, Yamamoto M, and Takayanagi H, Ishii M: DNA methyltransferase 3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosylmethionine-producing metabolic pathway. Nat. Med., 21; 281–287, 2015.
 Takaba H, Morishita Y, Tomofuji Y, Danks L, Nitta T, Komatsu N, Kodama T,
- . Takaba H, Morishita Y, Tomofuji Y, Danks L, Nitta T, Komatsu N, Kodama T, and Takayanagi H: Fezf2 orchestrates a thymic program of self-antigen expression for immune tolerance. Cell, 163; 975–987, 2015.
- Ono T, Okamoto K, Nakashima T, Nitta T, Hori S, Iwakura Y, and Takayanagi H: IL-17-producing γδ T cells enhance bone regeneration. Nat. Commun., 7; 10928, 2016.
- Terashima A, Okamoto K, Nakashima T, Akira S, Ikuta K, and Takayanagi H: Sepsis-induced osteoblast ablation causes immunodeficiency. Immunity, 44: 1434–1443, 2016.
- Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Tsutsumi M, Okamura T, Penninger JM, Nakashima T, and Takayanagi H: Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. Nat. Immunol., 18; 675– 682, 2017.
- Nitta T, Kochi Y, Muro R, Tomofuji Y, Okamura T, Murata S, Suzuki H, Sumida T, Yamamoto K, and Takayanagi H: Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell selection. Sci. Immunol., 2; eaan5165, 2017.
- Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, Negishi-Koga T, Komatsu N, Terashima A, Sawa S, Nitta T, and Takayanagi H: Osteoimmunology: The conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. Physiol. Rev., 97; 1295–1349, 2017.
- 31. Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukuna-

- mi C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, and Takayanagi H: Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. Nat. Commun., 9; 701, 2018.
- 32. Inoue M, Okamoto K, Terashima A, Nitta T, Muro R, Negishi-Koga T, Kitamura T, Nakashima T., and Takayanagi H: Arginine methylation controls the strength of γc-family cytokine signaling in T cell maintenance. Nat Immunol., 19; 1265–1276, 2018.